

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Бобкова Александра Сергеевича «Квантовохимическое моделирование механизмов сборки аннелированных гетероциклических систем с пиррольным ядром в суперосновной среде KOH/DMSO», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

**Актуальность исследования.** Для управления химическими процессам необходимо знание их детальных механизмов. Экспериментальные исследования механизмов реакций очень важны, однако получение детальной информации об элементарных стадиях часто затруднено или даже невозможно. Поэтому роль квантовой химии, как важного инструмента физико-химических исследований, непрерывно повышается. Благодаря экспоненциальному росту компьютерных ресурсов и развитию расчетных методов, в настоящее время удается достигать точности результатов расчетов сравнимой с экспериментальной. Причем компьютерные методы позволяют получать детальную информацию о свойствах химических соединений и процессах с их участием, часть которой может быть недоступна для экспериментальных методов исследования. Следует также отметить, что объекты данной диссертации очень важны и интересны, так как гетероциклические системы с пиррольным циклом проявляют выраженную биологическую активность и могут быть использованы в синтезе лекарственных препаратов. Поэтому данное исследование механизмов сборки аннелированных гетероциклических систем с пиррольным ядром в суперосновной среде KOH/DMSO несомненно является **важным** и **актуальным**.

**Научная новизна исследования.** В ходе выполнения данной диссертационной работы А.С. Бобковым получен ряд новых важных результатов. Так впервые с использованием единой методики проведено квантовохимическое моделирование **всех элементарных стадий** реакции Трофимова на примере получения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола из соответствующего оксима и ацетилена, что позволило объяснить ряд экспериментальных фактов, например, отсутствие винилоксиаминов и иминоальдегидов среди зарегистрированных промежуточных продуктов реакции Трофимова.

Впервые установлен детальный механизм реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде, показано, что в реакцию с пропаргилхлоридом вступает исключительно *N*-центрированный нуклеофил, и предсказаны основные продукты, что было подтверждено в параллельных экспериментальных исследованиях.

Также впервые установлен детальный механизм реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде, показано, что предпочтительным является отрыв тиольного протона с последующим взаимодействием пропаргилхлорида с тиолят ионом, а не с N-нуклеофилом. Анализ результатов указывает на возможность проведения этой реакции в условиях сходных с изученной реакцией 1*H*-пиррол-2-илметанола.

**Теоретическая и практическая значимость** работы обусловлена, в частности, важностью исследуемых объектов. Результаты исследования механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде уже были использованы экспериментаторами для планирования экспериментов и интерпретации полученных результатов. Результаты исследования механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом предсказали возможности получения интересных продуктов и несомненно будут использованы или уже используются экспериментаторами. Таким образом, полученные результаты вносят заметный вклад в химию в суперосновных средах. Проведенные автором методические разработки, такие как тестирования точности расчетов термодинамики и активационных барьеров методами CBS-QB3 и B2PLYP, анализ применимости упрощенной модели суперосновного центра с включением молекул воды, могут быть использованы в дальнейших квантовохимических исследованиях процессов в суперосновных средах.

**Степень обоснованности и достоверности результатов** обусловлена квалифицированным использованием современных методов теоретического исследования, а также проведением тестирования точности проводимых расчетов. Кроме того, автором приведены литературные данные, сопоставление и корреляция с которыми также свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Научные положения, выносимые на защиту, полностью отражают результаты исследования. Выводы сформулированы достаточно четко, и вытекают из содержания работы.

**Публикации, автореферат.** Основные результаты работы изложены в 5 статьях, которые опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и входящих в международные системы цитирования Web of Knowledge и Scopus (из них 2 статьи в журналах первого квартиля, Q1), и в 24 тезисах докладов на международных и российских конференциях.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

**Основное содержание диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, раздела “Заключение”, содержащего также выводы, и списка цитируемой литературы. Материал работы изложен на 112 страницах машинописного текста, содержит 31 рисунок, 23 схемы и 4 таблицы. Список литературы включает 112 наименований.

**Глава 1** посвящена обзору литературы по теме исследований, в ней рассмотрены предшествующие работы по квантовохимическому исследованию отдельных стадий реакции Трофимова, которая была открыта в 1973 году и используется для получения труднодоступных пиррольных соединений из различных оксимов и ацетиленов в суперосновных средах. На основе анализа литературы автор пришел к выводу, что в литературе отсутствует описание всего механизма реакции Трофимова в рамках единого теоретического подхода. В обзоре также проанализированы данные по ацетилен-алленовой перегруппировке, в том числе в присутствии супероснований, и показано, что алленовая группа является удобным инструментом для создания различных гетероциклических структур. В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского уже предложены пути введения алленовой группы в пиррольный цикл в суперосновных средах, что позволило получать различные *N*-алленилпирролы и вовлекать их в дальнейшие превращения с целью получения аннелированных гетероциклических систем с пиррольным ядром, получение которых другими методами затруднено. Из анализа литературы следует, что квантовохимическое моделирование механизмов получения таких систем в суперосновной среде, являющееся целью данной диссертации, очень интересно и важно для развития данной области органической химии.

**Глава 2**, посвященная методике проводимого автором моделирования реакции Трофимова, а также процессов получения аннелированных гетероциклических систем с пиррольным ядром, удачно отличается от методических глав многих расчетных диссертационных работ. В данной главе не просто приведены используемые в работе методы квантово-химических расчетов, а описана серьезная методическая работа по апробации методов расчета, и выбору оптимальных с точки зрения точности результатов и затрат расчетных ресурсов. Следует отметить, что в лаборатории квантовой химии Иркутского государственного университета уже давно занимаются исследованиями различных реакций в суперосновных средах, и работа Александра Сергеевича Бобкова естественно базируется на результатах предыдущих исследований лаборатории. В предыдущих работах уже были предложены различные модели суперосновного центра; продолжая эти работы, автор детально исследовал включение молекул воды в суперосновный центр и показал, что даже упрощенная анионная модель с одной молекулой воды в координационной сфере неплохо передает геометрию переходного состояния и энергию активации (в пределах 1 ккал/моль) одной из важнейших изучаемых реакций:  $S_N2$ -замещения хлора в пропаргилхлориде 2-гидрокси-метилпирролидом. В данной главе приведены также результаты тестирования точности расчетов термодинамики и активационных барьеров ряда изучаемых реакций при использовании композитного метода CBS-QB3 или дважды гибридного метода B2PLYP.

**Глава 3** состоит из **трех разделов** и посвящена обсуждению полученных автором результатов по моделированию трех важных процессов в суперосновной среде. **Первый раздел** посвящен моделированию реакции Трофимова на примере получения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола из соответствующего оксима и ацетилен. Во втором и третьем разделах детально рассмотрены механизмы реакций замещенных по положению 2-1*H*-пирролов (2-илметанола и 2-ил метантиола) с пропаргилхлоридом в суперосновной среде с образованием аннелированных гетероциклических систем с пиррольным ядром.

Механизм реакции Трофимова рассмотрен очень детально, с использованием метода B3LYP/6-31+G\* оптимизированы геометрии реагентов, промежуточных продуктов и переходных состояний, энергии которых рассчитаны с использованием дважды гибридного функционала B2PLYP с достаточно большим базисом (6-311++G\*\*); в методической части уже было установлено, что такой подход адекватен поставленной задаче. Формально рассматриваемая реакция описывается шестью стадиями, однако на самом деле процесс гораздо сложнее. Например, для реакции дегидратации промежуточного 5-гидрокси-1-пирролина рассмотрено 5 различных механизмов, два из которых проходят с разумными эффективными активационными барьерами. Данный раздел завершается сравнением полученных расчетных данных с экспериментом. В согласии с экспериментом показано, что винилоксиамин и иминоальдегид не могут быть зарегистрированы в реакционной смеси, так как их стационарные концентрации крайне низки вследствие низких реакционных барьеров и высокой экзотермичности реакций их дальнейших превращений.

**Во втором разделе** приведены результаты расчетов стационарных точек на поверхности потенциальной энергии для реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде. В данной системе предполагается протекание 20 возможных параллельных и последовательных реакций. Расчеты показали, что в реакцию с пропаргилхлоридом вступает исключительно *N*-центрированный нуклеофил, что существенно уменьшило число изучаемых реакций, для которых проведены оптимизации всех возможных интермедиатов и продуктов, определены предпочтительные (с наименьшими барьерами) пути превращения. Предсказано, что в рассмотренной реакции наиболее вероятно образование дизамещенного аддукта *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола и аннелированного продукта – 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазина. Экспериментаторам в параллельных исследованиях удалось выделить в индивидуальном виде и охарактеризовать *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол, его предшественника - *N*-алленил-пиррол-2-илметанол, и 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин, в прекрасном согласии с расчетом.

**Третий раздел** посвящен моделированию методом CBS-Q//B3+IEFPCM реакции в суперосновной среде между 1*H*-пиррол-2-илметантиолом с пропаргилхлоридом, которая пока не изучена экспериментально. В отличие от предыдущего случая, депротонирование пиррольного азота оказывается менее предпочтительным, чем отрыв тиольного протона. Активационный барьер взаимодействия пропаргилхлорида с тиолят ионом так же оказывается ниже, чем с N-нуклеофилом. Автором детально рассмотрены все возможные реакции монозамещенных аддуктов, а именно, ацетилен-алленовая изомеризация, циклизация, образование дизамещенных аддуктов. Анализ полученных результатов показал близость активационных барьеров лимитирующих стадий 2-метантиольного и 2-метанольного производных 1*H*-пиррола, что указывает на возможность их протекания в схожих условиях. Кроме того, на основании расчетов предсказан предполагаемый состав продуктов, в том числе продукт циклизации – 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазин.

Таким образом, автором выполнен очень большой объем расчетной работы и проведен скрупулезный анализ полученных результатов, позволивший уточнить механизм известной реакции Трофимова и предложить механизмы реакций двух 2-замещенных 1*H*-пирролов с пропаргилхлоридом, продуктами которых являются труднодоступные аннелированные гетероциклические системы. Результаты диссертации могут найти применение в работе таких научных организаций, как НИОХ и ИрИХ СО РАН, ИОХ РАН, и университетов МГУ, НГУ. Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет. В качестве **отдельных недостатков и пожеланий** можно отметить следующие моменты.

1) В ходе обсуждения результатов расчета констант скоростей элементарных стадий реакции Трофимова автор на основании высокой экзотермичности стадии [3,3]-сигматропного сдвига заключил, что “иминоальдегид, обладая большим запасом энергии, с высокой скоростью преобразуется в 5-гидроксипирролин”. Однако такое утверждение работает только для реакций в газовой фазе при низких давлениях. В растворе такого практически не происходит, что легко подтвердить простыми оценками. Из данных по импульсному фотолизу известно, что за времена порядка 1 пикосекунды молекулы теряют приобретенный на предыдущей стадии избыток колебательной энергии. Поэтому только в мономолекулярных процессах, имеющих скорость  $\sim 10^{11} \text{ с}^{-1}$  возможно участие молекул с избытком колебательной энергии. Константу скорости реакции циклизация в 5-гидроксипирролин можно оценить, исходя из данных расчета, как  $\sim 7 \times 10^8 \text{ с}^{-1}$  при 60 °С.

2) Автор уделит внимание расчету энтропии в растворе, исходя из энтропии, найденной в гармоническом приближении. Однако осталось не ясным, было ли учтено изменение

стандартного состояния вещества в растворе ( $C = 1 \text{ M}$ ) по сравнению со стандартным состоянием в газовой фазе ( $P = 1 \text{ атм}$ ).

3) Для большей части кинетических расчетов автор вполне корректно использует многоуровневую процедуру CBS-QB3, более того, показывает хорошую точность этой процедуры, сравнивая результаты расчетов для тестовых систем с CCSD(T). В то же время, на будущее можно порекомендовать более современные явно коррелированные варианты метода связанных кластеров (CCSD(T)-F12), которые свободны от эмпирических параметров и обеспечивают более физически корректную по сравнению с аддитивными схемами и регулярную сходимость к бесконечному базисному набору. Они вполне пригодны для расчета исследуемых систем из ~10-15 неводородных атомов.

4) Для подтверждения отсутствия много-конфигурационного характера переходных состояний, особенно в случае достаточно длинных разрываемых и образующихся связей, было бы полезно привести типичные значения T1- или %TAE-диагностики.

Эти замечания и пожелания не связаны с основной сутью работы и содержанием выводов, сделанных на основании полученных соискателем результатов. Все научные результаты А.С. Бобкова уже опубликованы в рецензируемых научных журналах, а также представлены на нескольких всероссийских конференциях и школах-конференциях. Диссертация хорошо структурирована, результаты ясно и четко изложены. Реферат полностью соответствует диссертации и отражает основные результаты диссертационной работы.

**Соответствие работы требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.** Диссертация А.С. Бобкова представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом уровне, она полностью соответствует требованиям ВАК к кандидатским диссертациям, изложенным в пункте 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. Полученные результаты диссертационной работы полностью соответствуют специальности 02.00.04 – «физическая химия», а именно, пунктам 9 (элементарные реакции с участием активных частиц) и 10 (связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями осуществления химической реакции) паспорта специальности.

**Заключение.** Диссертационная работа Бобкова Александра Сергеевича «Квантовохимическое моделирование механизмов сборки аннелированных гетероциклических систем с пиррольным ядром в суперосновной среде KOH/DMSO» содержит решения важных и актуальных научных задач, удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертации на

соискание степени кандидата химических наук, а ее автор продемонстрировал высокую профессиональную квалификацию и, несомненно, заслуживает присуждения ему искомой степени.

Доктор химических наук (специальность 02.00.04 – Физическая химия)

Профессор кафедры химической и биологической физики  
Новосибирского государственного университета

Заведующая лабораторией Механизмов реакций  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения РАН

Ул. Институтская, 3, Новосибирск, Россия, 630090  
Сл. тел: +7(383)333-30-53, сот. тел: +7(913)789-8841  
e-mail: [gritsan@kinetics.nsc.ru](mailto:gritsan@kinetics.nsc.ru)

Согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета и их дальнейшую обработку.

Грицан Нина Павловна

Подпись

*Грицан Н.П.*

удостоверяю



Ученый секретарь  
ИХКГ СО РАН  
К.Ф.-М.Н.  
Пыряева А.П.